

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

29.06.2004

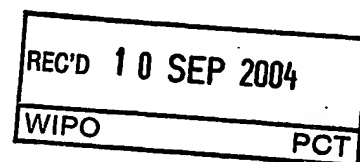
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 6 月 2 0 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 7 5 6 4 6  
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 1 7 5 6 4 6]

出 願 人  
Applicant(s): 明 治 製 菓 株 式 有 限 公 司

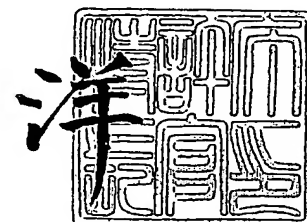


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 8 月 2 6 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1717

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 石倉 豊昭

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 宇田川 周子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 三坂 正人

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 末棟 健志

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 北原 進一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 小野 清子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 小柳 晶裕

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 難溶性物質と水溶性高分子化合物との共沈物およびその製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンと水溶性高分子化合物の共沈物。

【請求項 2】 粉末 X 線回折図で、回折角 ( $2\theta$ ) が、4.6、10.5 および 26.0° 付近に幅の広いピークを示す、請求項 1 記載の共沈物。

【請求項 3】 示差走査熱量計による熱分析において、120～180℃の範囲で幅の広い発熱ピークを示し、220～230℃の範囲で鋭い吸熱ピークを示す、請求項 1 または 2 記載の共沈物。

【請求項 4】 水(37℃)に懸濁させた場合、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの濃度として 14～20  $\mu\text{g/mL}$  を示す、請求項 1 から 3 いずれか 1 項記載の共沈物。

【請求項 5】 混合比率が、重量比で 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン 1 に対して、水溶性高分子化合物 0.05～1 の範囲である請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の共沈物。

【請求項 6】 水溶性高分子化合物がメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 1 から 5 いずれか 1 項記載の共沈物。

【請求項 7】 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液とを混合することによる、請求項 1 から 5 いずれか 1 項記載の共沈物の製法。

【請求項 8】 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液または水とを混合することによる、請求項 1 から 5 いずれか 1 項記載の共沈物の

製法。

【請求項 9】 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの水溶性有機溶媒溶液を、水溶性高分子化合物の水溶液の送液配管内に注入することを特徴とする、請求項 1 から 5 いずれか 1 項記載の共沈物の製法。

【請求項 10】 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液を、水溶性高分子化合物の水溶液または水の送液配管内に注入することを特徴とする、請求項 1 から 5 いずれか 1 項記載の共沈物の製法。

【請求項 11】 水溶性有機溶媒がジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、または、N-メチル-2-ピロリドンである請求項 7 から 10 いずれか 1 項記載の製法。

【請求項 12】 水溶性高分子化合物がメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 7 から 10 いずれか 1 項記載の製法。

【請求項 13】 請求項 1 から 6 いずれか 1 項記載の共沈物と、医薬上許容される担体を含有する経口投与用の医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、溶解性および吸収性が改善された2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンと水溶性高分子化合物の共沈物およびその製法、ならびにこれを含有する医薬組成物に関するものである。

##### 【0002】

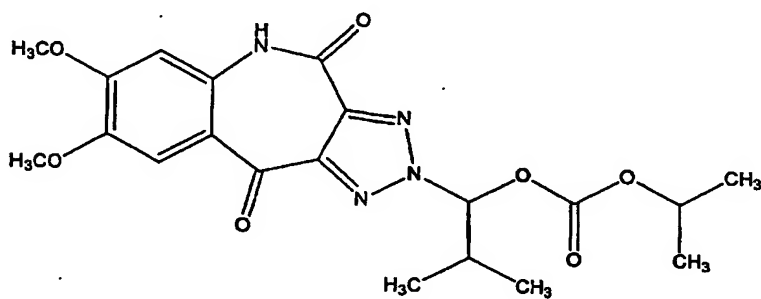
#### 【従来の技術】

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン（以下、本明細書において「化合物A」と称する。）は、下記の化学構造を示す化合物であり

、経口投与後に肥満細胞の膜安定化作用とアレルギー性炎症に対する抑制作用を発揮することから、各種の経口抗アレルギー剤として臨床での利用が期待されている（特許文献1～3参照）。しかしながら、結晶形態の化合物A（以下、本明細書において「結晶性化合物A」と称する。）は難溶性であるため、そのままの形態で製剤に供しても消化管内でほとんど溶解せず、生体内に吸収されにくいことから、経口製剤を設計・製造するうえで、結晶性化合物Aの溶解性および吸収性の改善が望まれている。

#### 【0003】

##### 【化1】



#### 【0004】

本発明者らは上記の結晶性化合物Aの溶解性および吸収性を改善させる目的で、これまでに種々の方法を試みた。しかしながら、化合物Aは、製剤学的に許容されるpH範囲にて解離またはプロトン化する官能基をその構造中に有していないため、酸または塩基性の添加物を用いて結晶性化合物Aを溶解させることは困難であった。また、シクロデキストリン類などの包接化合物や各種界面活性剤、高分子化合物などを添加しても、結晶性化合物Aを実質的に可溶化することは困難であった。さらに、結晶性化合物Aは、グリセリンやプロピレングリコール、マクロゴール400などにも、製剤学的に利用できる程度には溶解しなかった。また、微粉碎による易吸収性薬物を開示している文献（特許文献4参照）に記載の内容に準拠して得られた結晶性化合物Aの微粉碎結晶をイヌなどの実験動物に経口投与したが、製剤として期待し得るほどの吸収率の改善は認められなかった。

#### 【0005】

溶解性に優れた固体状態として、非晶質が知られている。非晶質とは、「原子（または分子）が規則正しい空間的配置をもつ結晶をつくらずに集合した固体状態（非特許文献1参照）」であり、粉末X線回折図において「非晶質の回折図形はブロードなピーク（ハロー）となる（非特許文献2参照）」と定義されている。この非晶質を得る方法としては、例えばYuの総説（非特許文献3参照）にまとめられている。また、異なるpH条件下における溶解度差を利用して、急速析出させた非晶質の製法が開示されている文献もある（特許文献5参照）。しかしながら、一般的に非晶質は結晶学的および化学的に不安定であることが多く、医薬品としての品質を保持するには幾多の困難が予想される。

#### 【0006】

一方、非晶質固体分散体として、共沈物（coprecipitate）が知られている。一般的な定義として、共沈（coprecipitation）とは、「化学的性質のいくぶん似た溶質が共存する溶液から、ある物質を沈殿させるときに、単独にあれば沈殿しないはずのほかの物質が同時に主沈殿と共に沈殿する現象（非特許文献4参照）。」、「あるイオンに沈殿剤を加えて沈殿が生成するとき、単独で存在するときは沈殿しないはずの別のイオンが共存して一緒に沈殿すること（非特許文献5参照）。」等と記載されている。また、「二つ以上の物質を含む溶液からpH、非溶媒添加、溶媒留去などの変化により、二つ以上の物質が同時に析出沈殿したもの。ポビドンなどの高分子と薬物の組合せにつき非晶化、溶解速度の増加などが検討されている（非特許文献5参照）。」との記載もされている。

#### 【0007】

これまで共沈物に関して、sulfathiazole-polyvinylpyrrolidoneの共沈物（非特許文献6参照）をはじめ多くの報告がなされている。この共沈物を得る方法としては、例えば、熱可塑性高分子化合物と薬物とを加熱溶融して得る方法（溶融法）、もしくは、高分子化合物と薬物とを有機溶媒に溶解させ当該有機溶媒を減圧留去する方法（溶媒留去法）などがある。また、用いる高分子化合物の量は、薬物に対して重量比で3～10倍使用されるのが一般的である。本発明者はこれらの方法を結晶性化合物Aに適用した。しかしながら、熱可塑性高分子化合物として、例えばマクロゴール6000と混合して加熱溶融しても、結晶性化合物Aは

溶解しなかった。一方、高分子化合物と結晶性化合物 A とを有機溶媒に溶解させて、その有機溶媒を減圧留去したが、濃縮の過程で化合物 A が溶解性の低い結晶として先に析出した。また、類似の非晶質固体分散体を得る方法として、結晶性化合物 A にエクストルーダー処理（特許文献 6、非特許文献 7 参照）を施したが、溶解性の低い結晶として分散するかまたは分解物を生じる結果となった。このように、結晶性化合物 A を用いて一般にいわゆる共沈物もしくは非晶質固体分散体を調製することは困難であった。

**【0008】****【特許文献 1】**

WO 99/16770 号公報

**【特許文献 2】**

特許第 3188482 号公報

**【特許文献 3】**

米国特許第 6372735 号公報

**【特許文献 4】**

特開昭 62-185013 号公報

**【特許文献 5】**

WO 99/34832 号公報

**【特許文献 6】**

WO 94/08568 号公報

**【非特許文献 1】**

「岩波 理化学事典」、第 4 版、岩波書店、1993 年、1034 頁

**【非特許文献 2】**

新開一朗 監修、「医薬品の多形現象と晶析の科学」、技術情報協会、2001 年、75 頁

**【非特許文献 3】**

Yu L, 「Advanced Drug Delivery Reviews」、(英)、2001 年、48 巻、27-42 頁

**【非特許文献 4】**

「岩波 理化学事典」、第 4 版、岩波書店、1993 年、310 頁



## 【非特許文献 5】

「廣川 薬科学大事典」、廣川書店、1983年、331頁

## 【非特許文献 6】

Simonelli A.P.ら、「Journal of Pharmaceutical Sciences」、(米)、1969年、58巻、538-549頁

## 【非特許文献 7】

中道孝一ら、「薬剤学」、1996年、56巻、15-22頁

## 【0 0 0 9】

## 【発明が解決しようとする課題】

結晶性化合物 A は難溶性であるため、これをそのままの形態で製剤に供しても消化管内ではほとんど溶解せず、生体内に吸収されにくい。一般的に吸収性の低い化合物は、吸収のバラつきが大きくなることから、その有効性の発現に関して再現性が得られにくく、臨床上大きな問題となる可能性がある。結晶性化合物 A の微粉碎や可溶化剤を用いる方法ではその解決が困難であることはすでに述べた。これらのことから、本発明の課題は、難溶性の結晶性化合物 A の溶解性および吸収性を高めることを目的として、結晶性化合物 A を結晶以外の固体状態に変換すること、さらに、それを安定供給するための製法を確立することにある。

## 【0 0 1 0】

## 【課題を解決するための手段】

溶解性の高い固体状態に変換するということは、結晶より自由エネルギーの高い状態に変換することを意味し、その最たる状態が非晶質ということになる。本発明者は、先に引用した総説（非特許文献 3 参照）記載の方法を種々検討したが、その多くは溶解性の低い化合物 A の結晶が得られるのみだった。ところが、本発明者はその検討の過程で、非晶質ではないにもかかわらず、意外にもその溶解度が結晶性化合物 A の溶解度をはるかに上回る、化合物 A の新規な固体を単離することに成功した。

## 【0 0 1 1】

本発明者は、非晶質を得ることを目的として、総説（非特許文献 3 参照）記載の非溶媒添加による急速晶析（rapid precipitation by antisolvent addition

）につき検討した。結晶性化合物 A を水溶性有機溶媒に溶解させて得られる溶液と、水とを混合すると析出物が得られたが、その析出物は溶解性の低い結晶であった。一方、結晶性化合物 A の水溶性有機溶媒溶液または水の何れかもしくはその両方に水溶性高分子化合物を添加し、混合して得られた析出物は、これまで供給されてきた結晶とは異なる固体であった。得られた析出物は、粉末 X 線回折図において固有の回折ピークを示すことなどから、非晶質ではない。ところが、得られた析出物の水に対する溶解度は、意外にも結晶性化合物 A に比べてはるかに高かった。

#### 【0012】

得られた析出物の組成を調べてみると、化合物 A および析出に用いた水溶性高分子化合物の混合物であることが判明した。複数の溶質を含む液体中から析出した固体を濾取して乾燥する場合、固体表面に付着した液体中の他の成分が残留することはしばしばある。ただしその残留量は、液体中の当該組成と濾取物の乾燥前後における重量の差から推定可能である。その結果、得られた析出物中の水溶性高分子化合物の含量は、濾取物表面に付着した液体に由来するとして推定される量をはるかに上回ることが判明した。得られた析出物中の水溶性高分子化合物の由来が、析出物表面に付着した溶液以外にあるとすると、化合物 A が析出する時点で、本来水に溶けるはずの水溶性高分子化合物が化合物 A とともに共沈したと推定できる。以下、本発明の共沈物とは、水溶性高分子化合物と化合物 A の共沈物を意味する。本発明者は、これらの意外な事実をもとに鋭意検討を重ね、本発明を完成するに至った。その詳細を以下に説明する。

#### 【0013】

すなわち本発明は、

(1) 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンと水溶性高分子化合物の共沈物

(2) 粉末 X 線回折図で、回折角 ( $2\theta$ ) が、4.6、10.5 および 26.0° 付近に幅の広いピークを示す、(1) 記載の共沈物

(3) 示差走査熱量計による熱分析において、120～180℃の範囲で幅の広

い発熱ピークを示し、220～230℃の範囲で鋭い吸熱ピークを示す、(1) または (2) 記載の共沈物

(4) 水(37℃)に懸濁させた場合、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの濃度として14～20 µg/mLを示す、請求項1から3いずれか1項記載の共沈物

(5) 混合比率が重量比で2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン1に対して、水溶性高分子化合物0.05～1の範囲である(1)から(4)いずれか1記載の共沈物

(6) 水溶性高分子化合物がメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースである(1)から(5)いずれか1記載の共沈物

(7) 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液とを混合することによる(1)から(6)いずれか1記載の共沈物の製法

(8) 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液または水とを混合することによる(1)から(6)いずれか1記載の共沈物の製法

(9) 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの水溶性有機溶媒溶液を、水溶性高分子化合物の水溶液の送液配管内に注入することを特徴とする、(1)から(6)いずれか1記載の共沈物の製法

(10) 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液を、水溶性高分子化合物の水溶液または水の送液配管内に注入することを特徴とする、(1)から(6)いずれか1記載の共沈物の製法

(11) 水溶性有機溶媒がジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、または、N-メチル-2-ピロリドンである (7) から (10) いずれか 1 記載の製法

(12) 水溶性高分子化合物がメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースである (7) から (10) いずれか 1 記載の製法

(13) (1) から (6) いずれか 1 記載の共沈物と、医薬上許容される担体を含有する経口投与用の医薬組成物に関する。

#### 【0014】

##### 【発明の実施の形態】

以下、本発明をさらに詳細に説明する。なお、水溶性高分子の水溶液などの濃度表記%は、質量対容量百分率 (w/v%) を意味する。結晶性化合物 A の水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液とを混合すると析出物が得られる。また、結晶性化合物 A および水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液または水とを混合しても析出物が得られる。得られる析出物は、化合物 A と水溶性高分子化合物の共沈物である。水溶性高分子化合物は、水溶性有機溶媒または水のどちらか一方にのみ存在しても本発明の共沈物は得られるが、その双方に存在することが望ましい。

#### 【0015】

結晶性化合物 A は、水だけでなく汎用の溶媒にも難溶性であるため、本発明に用いることが可能な水溶性有機溶媒の選択肢は自ずと限られるが、特にジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、または、N-メチル-2-ピロリドンなどが好適に用いられる。

#### 【0016】

本発明に用いる水溶性高分子化合物としては、特にメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースが好適に用いられる。

#### 【0017】

結晶性化合物 A は水溶性有機溶媒により溶解し、水により析出するため、水溶性有機溶媒と水との比率には至適な範囲が存在する。水溶性有機溶媒の比率が多

すぎると、水と混合しても化合物Aが析出しないか、または、析出の効率が低下する。これらを勘案してその比率を選定する必要がある。一般的には水溶性有機溶媒の容量を1とした場合、共沈に用いる水の容量は3～100、好ましくは5～20の範囲となるが、この範囲は用いる水溶性有機溶媒の種類にも依存するため特に限定するものではない。

#### 【0018】

本発明の共沈物の組成は、化合物Aを1とした場合、水溶性高分子化合物の混合比率が、重量比で0.05～1の範囲である。混合比率がこの範囲を上回る、すなわち、水溶性高分子化合物の配合比率が高まると、そのことによるいくつかの問題が生じる。例えば、製剤学の分野で内服固形剤の結合剤として汎用される水溶性高分子化合物の配合比率が高まると、同製剤の崩壊性や溶出性が低下するため好ましくない。また、水溶性高分子化合物は増粘剤としても機能することから、水溶性化合物の配合比率が高まると共沈物の製造工程において当該溶液の粘性が高まり作業に支障をきたすこともある。一方、混合比率がこの範囲を下回ると、得られる析出物が結晶であるか、または、明確な結晶ではないにしても得られる共沈物を水に懸濁させた場合の化合物Aの濃度が低下する（下記の37℃で14～20  $\mu\text{g/mL}$ とならない）ため、好ましくない。

#### 【0019】

本発明の共沈物の組成を上記範囲に制御するうえで、その製造過程において、①「化合物Aの水溶性有機溶媒溶液中」、または、②「①と混合する水溶液中」、さらには、後述する③「共沈物中に残留する水溶性有機溶媒の除去に用いる水溶液中」の、水溶性高分子化合物の配合比率または濃度をそれぞれ適切に設定することが重要である。特に、本発明の共沈物の組成は上記①および②により主として決まるが、水溶性有機溶媒の除去方法によっては上記③による影響も無視できない場合もある。

上記①の水溶性高分子化合物の配合比率は、上記②の組成にも依存するが、水溶性有機溶媒溶液中の化合物Aの配合量を1とした場合、水溶性高分子化合物の配合比率は重量比で0～1の範囲で製造可能である（ここで、水溶性高分子化合物の配合比率が0の場合は、②の水溶性高分子化合物濃度は0%にはならない）

。ただし、一定品質の共沈物を大量に安定供給する場合には、同比率を0.05～1の範囲とすることが望ましい。

上記②中の水溶性高分子化合物濃度は0～7%の範囲で製造可能であり（ここで、水溶性高分子化合物濃度が0%の場合は、①の配合比率は0にはならない）、特にこの濃度を超えると②の粘度が高すぎて作業性が低下する場合がある。水溶性高分子化合物の種類によっても異なるが、さらに好ましいのは、0.05～5%の範囲である。共沈物中に残留する水溶性有機溶媒の除去の目的で用いる③の水溶性高分子化合物濃度は、必ずしも同一組成とする必要はないが基本的には②と同様の範囲が好ましい。

#### 【0020】

水溶性高分子化合物の水溶液または水と、水溶性有機溶媒溶液とを混合する際、析出効率を高めること、また、得られる共沈物の品質を一定に保つことなどを目的として、水溶性高分子化合物の水溶液または水を冷却することが望ましい。その温度は特に限定するものではないが、15℃以下であることが好ましい。

#### 【0021】

なお、結晶性化合物Aは水溶性有機溶媒中に必ずしも速やかに溶解するわけではない。作業時間を短縮するなどの理由から、水溶性有機溶媒を適宜加温することが望ましい。結晶性化合物Aと水溶性高分子化合物とを水溶性有機溶媒に溶解させる場合も同様である。加温する温度は特に限定するものではないが、60℃以上であることが望ましい。

#### 【0022】

本発明の共沈物を水（37℃）に懸濁させた場合、化合物Aの濃度として14～20  $\mu\text{g/mL}$ を示す。また、本発明の共沈物は、DSCを用いる熱分析において120～180℃の範囲で幅の広い発熱ピークを示し、220～230℃の範囲で鋭い吸熱ピークを示す。さらに、粉末X線回折測定において、回折角（ $2\theta$ ）4.6、10.5、26.0°付近に幅が広いながらも固有の回折ピークを示す。このことから本発明の共沈物是非晶質ではないと推定している。非晶質ではないが、本発明の共沈物が結晶なのか液晶なのか、もしくはさらに別の状態にあるのか否かに関して、本発明者は現時点で特定できていない。

## 【0023】

本発明の共沈物を得るにあたり、1) 化合物Aの水溶性有機溶媒溶液、または、化合物Aおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液とを混合する場合、2) 化合物Aおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液または水とを混合する場合において、1) 2) とともに、化合物Aの水溶性有機溶媒溶液、または、化合物Aおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液の全量に対して、水溶性高分子化合物の水溶液または水を順次加えることも、またその逆に、水溶性高分子化合物の水溶液または水の全量に対して、化合物Aの水溶性有機溶媒溶液、または、化合物Aおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液を順次加えることも、何れの方式も取り得る。

## 【0024】

上記1) 2) の方式（以下、本明細書において「バッチ方式」と称する。）で本発明の共沈物を製造する場合、バッチ内の水溶性有機溶媒と水との混合比率は作業の進行とともに刻々と変化する。したがって、厳密に言えば、このようにして得られる本発明の共沈物は、水溶性有機溶媒と水との混合比率が異なる条件下で共沈したものの混合物とみなされる。また、この場合、本発明の共沈物は微粒子になりやすい性質を有する。しかし、2種類の溶液を接触させること、およびバッチ内の均一性を確保することを目的として、両溶液を混合する間バッチ内を攪拌する必要がある。この攪拌処理により共沈物が微粒子となる。この為、後続の濾取工程で濾布などの濾材に目詰まりを生じさせる原因となりかねない。

## 【0025】

このような問題を解決する目的で、本発明者は、1) 化合物Aの水溶性有機溶媒溶液、または、化合物Aおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液を、水溶性高分子化合物の水溶液の送液配管内に注入、2) 化合物Aおよび水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液を、水溶性高分子化合物の水溶液または水の送液配管内に注入した。上記1) 2) の方法（以下、本明細書において「インライン法」と称する。）によって、本発明の共沈物は期待どおりに得られたばかりか、驚いたことに共沈の過程で微粒子を生じることなく、後続の濾取工程が容易と

なった。さらに、共沈に用いる 2 種類の溶液の組成が確定すれば、その混合比率は両溶液の単位時間あたりの流量（流速）により制御することが可能となった。配管の内径を種々選択することにより、得られる共沈物の性状を微調節することも可能となった。配管の形状やそれぞれの配管内の両溶液の流速などがそれぞれ一定であれば、その間の共沈条件が常に一定となるため、例えばバッチ方式において述べた、作業の進行に伴う共沈条件のバッチ内変化は生じない。また、インライン法における製造規模の変更は、配管内径や流速の変更によって都度条件設定可能であるが、配管の本数を増減することでも変更可能である。したがって、本数を増減する範囲で対応可能な変更においては、品質の変化を伴うことなく製造規模を変えることができる。

#### 【0026】

バッチ方式またはインライン法により得られる共沈物には水溶性有機溶媒が残留しているため、これをある程度除去したうえで乾燥工程に移行することが好ましい。水溶性有機溶媒を除去する方法としては、濾取した共沈物を新たに水溶性高分子化合物水溶液または水に分散させ、再度濾取することを必要に応じて繰り返す方法や、特に濾過性に優れたインライン法においては遠心型固液分離機に導入し濾取に引き続いて新たな水溶性高分子化合物水溶液または水を導入することで同有機溶媒を除去する方法も実施可能である。得られた脱水ケーキを常法により乾燥させることで、目的とする本発明の共沈物が得られる。

#### 【0027】

本発明の共沈物または本発明の組成物を経口投与する場合には、公知の薬学的に許容される賦形剤（例えば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えばデンプン、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等）、崩壊剤（カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）などを用いることにより、医療に通常供される錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ剤や、常法によるシロップを含む各種液剤の形態に処方できる。さらに、これらの各種製剤は、長時間にわたって作用が持続する徐放性製剤とすることもできる。



## 【0028】

## 【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明がこれらに限定されるものではない。

なお、本発明の化合物Aと水溶性高分子化合物の共沈物の組成を、化合物Aの含量（質量百分率%）で表記する。溶解度とは、各実施例で得られた本発明の共沈物または参考例の結晶性化合物Aを水（37℃）に懸濁させた場合の化合物Aの濃度を表す。化合物Aの濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）は、試験例1記載の方法における30分時点の化合物Aの濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）で表記する。

## 【0029】

実施例および比較例の評価に用いた熱分析（DSC）装置およびその測定条件は下記のとおりである。

装置：DSC7（PERKIN ELMER製）

測定条件：アルミニウム製開放パンに試料（3～5 mg）を充填し、窒素雰囲気下（ガス流量 50 mL/min）昇温速度 5℃/分、測定温度範囲 75～250℃

## 【0030】

また、実施例および比較例の評価に用いた粉末X線回折装置およびその測定条件は下記のとおりである。

装置：RINT2200（理学電機（株）製）

測定条件：X線；CuK $\alpha$ 、管電圧；40 kV、管電流；20 mA、単色化；グラファイトモノクロメータ、スキャンスピード；4°/min、スキャンステップ；0.02°、走査軸；2 $\theta$ / $\theta$ 、発散スリット；1°、散乱スリット；1°、受光スリット；0.30 mm、走査範囲；2 $\theta$  = 3～40°

## 【0031】

試験例に用いたHPLCの測定条件は下記のとおりである。

試験例1

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：246nm）

カラム：内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5 $\mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ用

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相: メタノール/水混液 (55:45)

流量: 1mL/分

#### 試験例 4

HPLCポンプ: 600E (日本ウォーターズ)

オートサンプラー: 717plus (日本ウォーターズ)

検出器: RF-10AXL (島津製作所)

蛍光検出波長: Ex 270nm, Em 466nm

カラム: Cosmosil 5C18-AR-II (4.6×150 mm, ナカライテスク)

ガードカラム: Cosmosil 5C18-AR (4.6×10mm, ナカライテスク)

カラム温度: 35℃

移動相: 10mmol/L リン酸緩衝液 (pH7.0): メタノール (4:1)

流量: 0.8 mL/分

注入量: 20  $\mu$ L

#### 【0032】

##### 比較例 1

WO 99/16770 の実施例 20 に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末を塩化メチレンに溶解させた後、メタノールを用いて再結晶させることにより結晶性化合物 A を得た。粉末 X 線回折測定にて特徴的な回折ピークを示し、また溶解度は 0.8  $\mu$ g/mL であった。

#### 【0033】

##### 比較例 2

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (0.9 g) を DMSO (5.1 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を攪拌しながら水 (180 mL) 中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を水 (90 mL) 中に再度分散させ濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、0.66 g の結晶性化合物 A (溶解度: 2.4  $\mu$ g/mL) を得た。

#### 【0034】

##### 実施例 1

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (9.0 g) およびメチルセルロース (メト

ローズ SM15、信越化学製、1.8 g) をジメチルスルホキシド (以下 DMSO と略す、51 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を攪拌下 0.5% メチルセルロース水溶液 (300 mL) 中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を再度 0.5% メチルセルロース水溶液 (100 mL) 中に分散させ濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器 (バーチス製、C-12-3-ST 型) にて乾燥させ、6.0 g のメチルセルロース/化合物 A 共沈物 (含量: 81.9%、溶解度:  $16.8 \mu\text{g/mL}$ ) を得た。

### 【0035】

#### 実施例 2

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (900 mg) およびヒドロキシプロピルメチルセルロース (TC-5R、信越化学製、以下 HPMC と略す、180 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (以下 DMF と略す、8.6 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を攪拌下 0.5% HPMC 水溶液 (270 mL) 中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を再度 0.5% HPMC 水溶液 (100 mL) 中に分散させ濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、720 mg の HPMC/化合物 A 共沈物 (含量: 80.2%、溶解度:  $15.8 \mu\text{g/mL}$ ) を得た。

### 【0036】

#### 実施例 3

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (900 mg) を DMF (8.6 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を攪拌下 0.5% HPMC 水溶液 (270 mL) 中に滴下し、得られた共沈物を濾取した。得られた共沈物を再度 0.5% HPMC 水溶液 (270 mL) 中に分散させ濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、600 mg の HPMC/化合物 A 共沈物 (含量: 82.9%、溶解度:  $16.6 \mu\text{g/mL}$ ) を得た。

### 【0037】

#### 実施例 4

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (30.0 g) および HPMC (6.0 g) を DMSO (170 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を攪拌下 0.5% HPMC 水溶液 (1,000 mL) 中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を再度 0.5% HPMC 水溶液 (300 mL) 中に分散させ濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍

結乾燥器にて乾燥させ、20 g の HPMC / 化合物 A 共沈物 (含量: 81.6%、溶解度:  $15.8 \mu\text{g/mL}$ ) を得た。

#### 【0038】

##### 実施例 5

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (0.9 g) および HPMC (0.18 g) を DMSO (5.1 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を攪拌しながら水 (180 mL) 中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を水 (90 mL) 中に再度分散させ濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、0.72 g の HPMC / 化合物 A 共沈物 (含量: 89.1%、溶解度:  $16.2 \mu\text{g/mL}$ ) を得た。

#### 【0039】

##### 実施例 6

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (0.9 g) を DMSO (5.1 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を攪拌下 0.5% HPMC 水溶液 (180 mL) 中に滴下し、得られた析出物を濾取した。得られた濾取物を再度 0.5% HPMC 水溶液 (90 mL) 中に分散させ濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、0.63 g の HPMC / 化合物 A 共沈物 (含量: 86.2%、溶解度:  $16.3 \mu\text{g/mL}$ ) を得た。

#### 【0040】

##### 実施例 7

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (150 g) および HPMC (30 g) を DMSO (840 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を一定流速 (60 mL/分) で配管 (内径 2.5 mm、ステンレス製) 内に送液した。本配管の先端を 0.5% HPMC 水溶液の一定流速 (1,800 mL/分) 配管 (内径 8 mm、シリコンゴム製、30m) 内に注入し、本シリコンゴム配管先端より排出された析出物を篩過器 (日局 100 号ふるい) にて濾取した。得られた濾取物を 0.5% HPMC 水溶液 (4,000 mL) 中に分散させ、同篩過器で再度濾取した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、112 g の HPMC / 化合物 A 共沈物 (含量: 84.9%、溶解度:  $15.7 \mu\text{g/mL}$ ) を得た。

#### 【0041】

##### 実施例 8

比較例 1 で得られた結晶性化合物 A (200 g) および HPMC (40 g) を DMSO (1,120 mL) 中に溶解させ、得られた溶液を一定流速 (180 mL/分) で配管 (内径 2.5 mm、ステンレス製) 内に送液した。本配管の先端を 1 % HPMC 水溶液の一定流速 (1,800 mL/分) 配管 (内径 8 mm、シリコンゴム製、30m) 内に注入した。本シリコンゴム配管先端をさらに遠心型固液分離器 (コクサン製、H-110 型) 内に導入して析出物を濾取 (1,500 rpm、15 分間) するとともに、同固液分離機内に 1 % HPMC 水溶液 (15 L) を分割注入することにより遠心分離した。得られた濾取物を棚式真空凍結乾燥器にて乾燥させ、213.74 g の HPMC/化合物 A 共沈物 (含量: 83.6%、溶解度:  $14.9 \mu\text{g/mL}$ ) を得た。

#### 【0042】

##### 試験例 1 溶解性試験

水を試験液とした場合の実施例 7 で得られた共沈物および比較例 1, 2 の結晶性化合物 A の溶解挙動を調べた。各種試料につきその含量から化合物 A として約 100 mg に相当する量を水 (37℃) 500 mL 中に加え、パドルを用いて 200 rpm で攪拌した。経時的に採取した試料をメンブランフィルター (サンプレッ LCR13-LG、ミリポア製) にて濾過し、濾液中の化合物 A の濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分析することによりその濃度を求めた。得られた結果を図 1 に示す。

#### 【0043】

上記試験系において、比較例 1, 2 の結晶性化合物 A の溶解濃度は、何れも  $3 \mu\text{g/mL}$  以下であった。一方、実施例 7 で得られた共沈物は、本系において少なくとも試験開始から 30 分以降には何れも  $14 \mu\text{g/mL}$  の以上の濃度を示した。なお、試験液としてメチルセルロースまたは HPMC 水溶液 (例えば 0.5%) を用いても、比較例 1, 2 の結晶性化合物 A の溶解度はいずれも上記の値とほとんど変わらないことを本発明者は別途確認している。したがって、実施例により得られた本発明の共沈物の溶解度が比較例の結晶性化合物 A の溶解度より高かったのは、本発明の共沈物に含まれる水溶性高分子化合物が可溶化剤として機能したことによるものではなく、本発明の共沈物そのものの構造または固体状態に起因するものと推定される。

## 【0044】

## 試験例 2 熱分析 (DSC)

実施例 7 で得られた共沈物および比較例 1、2 の結晶性化合物 A の DSC チャートをそれぞれ図 2、3 および 4 に示す。

## 【0045】

比較例 1 の結晶性化合物 A (図 3) および比較例 2 の結晶性化合物 A (図 4) は、DSC チャートにおいて発熱ピークを示すことなく、比較例 1 の結晶性化合物 A においては 240℃ 付近に一つの吸熱ピークを、比較例 2 の結晶性化合物 A においては 190℃ 付近及び 225℃ 付近に二つの吸熱ピークをそれぞれ示した。一方、実施例 7 で得られた共沈物 (図 2) は、何れも 120～180℃ の範囲で幅の広い発熱ピークを、220～230℃ の範囲で鋭い吸熱ピークをそれぞれ示した。このように発熱ピークを示す点で本発明の共沈物は、比較例 1 および比較例 2 の結晶性化合物 A とは明確に異なる。なお、本発明の共沈物が示す吸熱ピークの温度および単位質量あたりの熱量は、比較例 2 の結晶性化合物 A が示す 225℃ 付近の吸熱ピークのそれらと極めて類似する。これらのことから、本発明の共沈物が発熱ピークを与えた後の固体状態と、比較例 2 の結晶性化合物 A が 190℃ 付近の吸熱ピークを与えた後の固体状態とは、同様の状態をとっていることが示唆される。

## 【0046】

## 試験例 3 粉末 X 線回折

実施例 7 で得られた共沈物、比較例 1 および比較例 2 の結晶性化合物 A の粉末 X 線回折チャートを図 5 に示す。

## 【0047】

比較例 1、2 の結晶性化合物 A は、それぞれ固有の回折角に強度が強く鋭い回折ピークを示した。一方、実施例 7 で得られた共沈物は、何れも固有の回折角 ( $2\theta$ ) 4.6、10.5、26.0° 付近に幅の広い回折ピークを示し、ハローパターンを示さなかった。このことから、本発明の共沈物は非晶質ではないと推定される。

## 【0048】

## 試験例 4 吸収性試験

実施例 7 で得られた共沈物および比較例 1, 2 の結晶性化合物を 1 % HPMC 水溶液に懸濁し、1 晩絶食させたカニクイザルに経口投与後の血漿中薬物濃度推移を図 6 に示す。血漿中薬物濃度一時間曲線下面積 (AUC) を比較することで、吸収性の差を評価した。

なお、採取した血液の血漿中薬物濃度は下記の方法により定量した。

<血液前処理> 伏在静脈から採取した血液 (1 mL) をヘパリン存在下遠心分離 (4℃、約 1600×g、10 分間) して血漿を得た。得られた血漿 (100 μL) に内部標準物質 ((7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン ナトリウム塩) を含有するメタノール (100 ng/mL、100 μL) を添加・攪拌し、遠心分離 (4℃、8200×g、5 分間) した。得られた上清を遠心減圧濃縮乾固させ、残渣に HPLC 移動相 (150 μL) を加えて再溶解させ、これを HPLC 試料とした。

#### 【0049】

化合物 A は生体内に吸収されると、その生理活性を発現する本体である 7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (以下、化合物 B と称する) に変換される。比較例 1 の結晶性化合物 A (5 mg/kg、n = 4) および実施例 7 で得られた共沈物 (25 mg/kg、n = 4) をそれぞれカニクイザルに経口投与した後の化合物 B の血漿中濃度推移を図 6 に示す。なお、比較の簡便性を考慮し、図 6 においては比較例 1 の結晶性化合物 A の投与量に換算 (normalize) して表示した。比較例 1 の結晶性化合物 A を経口投与した場合と比較して、実施例 7 で得られた共沈物を投与後の化合物 B の血漿中濃度は有意に高かった。これらの血漿中濃度推移から求められる AUC は、比較例 1 の結晶性化合物 A および実施例 7 で得られた共沈物で、それぞれ  $170 \pm 59$  および  $894 \pm 34$  l ng·hr/mL (実施例 7 で得られた共沈物については上記同様に normalize) であった。AUC は生物学的利用能を表す尺度であり、実施例 7 で得られた共沈物を経口投与した場合の AUC は、比較例 1 (結晶性化合物 A) のその約 5 倍大きく、吸収性の改善を示すものである。

#### 【0050】

これらのことから、本発明で得られる、高分子化合物と化合物 A の共沈物は、

化合物 A の吸収性を顕著に改善することを確認した。

【0051】

【発明の効果】

本発明によれば、化合物 A の溶解性および吸収性を改善した、化合物 A と高分子化合物の共沈物を得ることができる。本発明により、化合物 A と水溶性高分子の共沈物を安定供給する製法を提供できる。また、本発明の共沈物を配合した医薬組成物は経口投与用の製剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 図 1 は、実施例 7 で得られた共沈物および比較例 1, 2 の結晶性化合物 A の溶解性（試験液：水）を示す図である。

【図 2】 図 2 は、実施例 7 で得られた共沈物の熱分析（DSC）を示す図である。

【図 3】 図 3 は、比較例 1 の結晶性化合物 A の熱分析（DSC）を示す図である。

【図 4】 図 4 は、比較例 2 の結晶性化合物 A の熱分析（DSC）を示す図である。

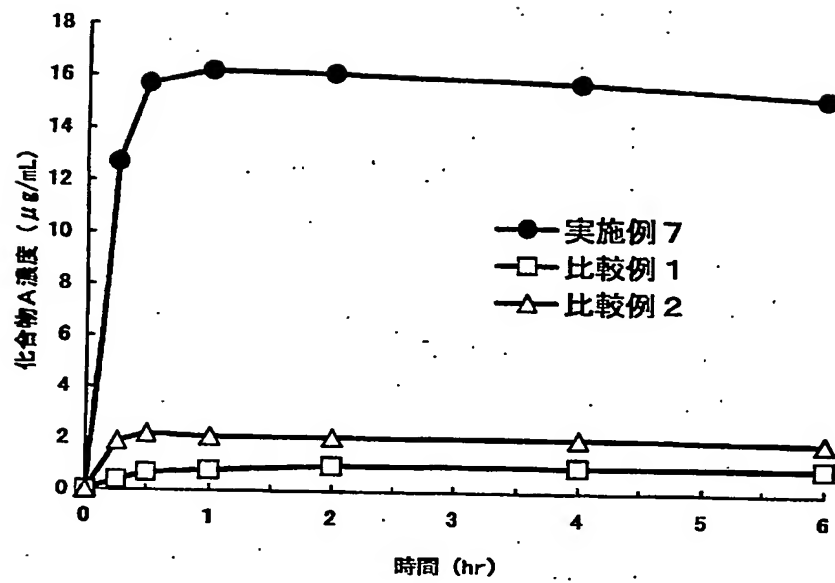
【図 5】 図 5 は、実施例 7 で得られた共沈物および比較例 1, 2 の結晶性化合物 A の粉末 X 線回折図である。

【図 6】 図 6 は、実施例 7 で得られた共沈物および比較例 1 の結晶性化合物 A をそれぞれ 1 % メチルセルロースに懸濁させてカニクイザイルに経口投与後の、血漿中化合物 B 濃度推移を示す図である。

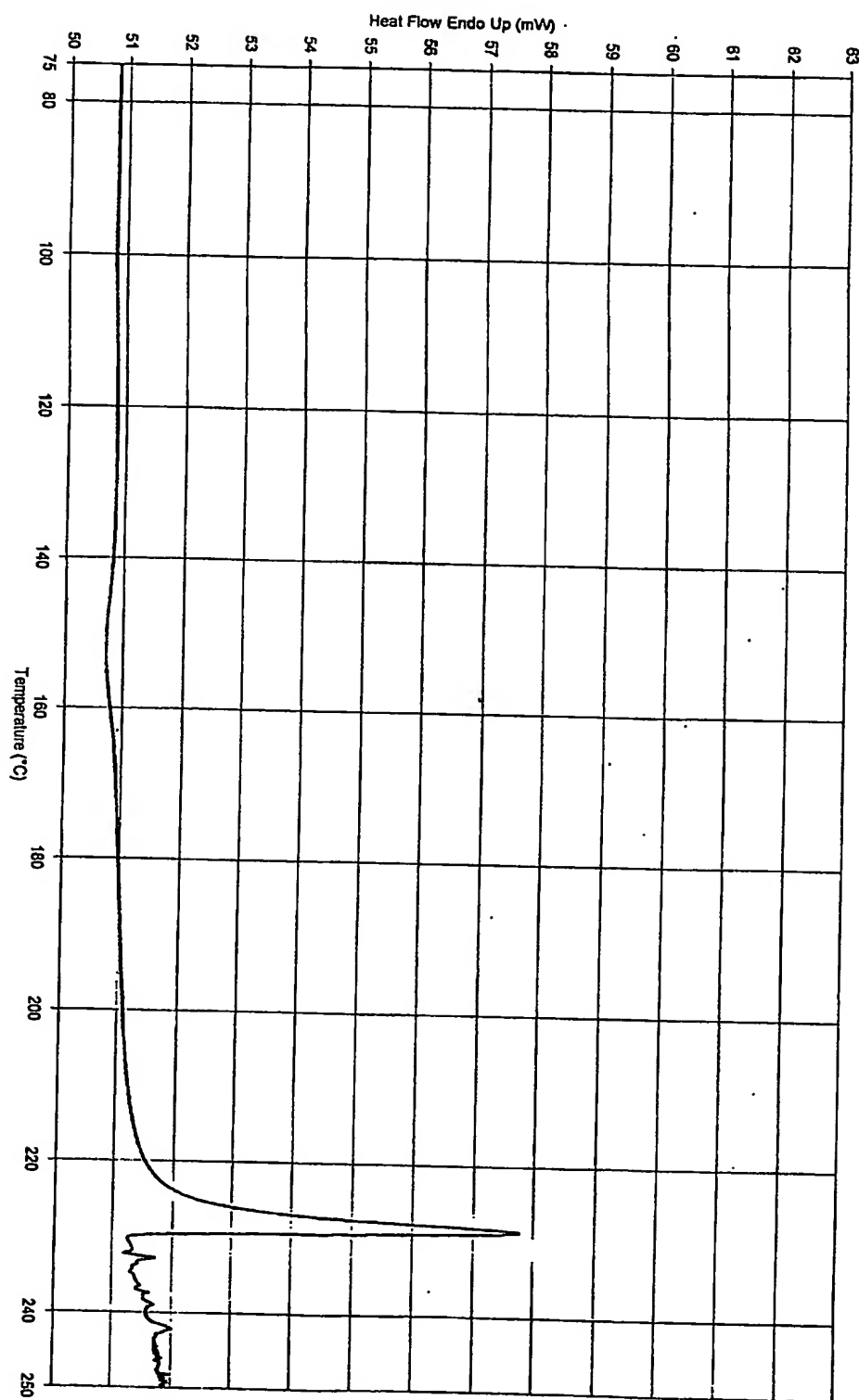


【書類名】 図面

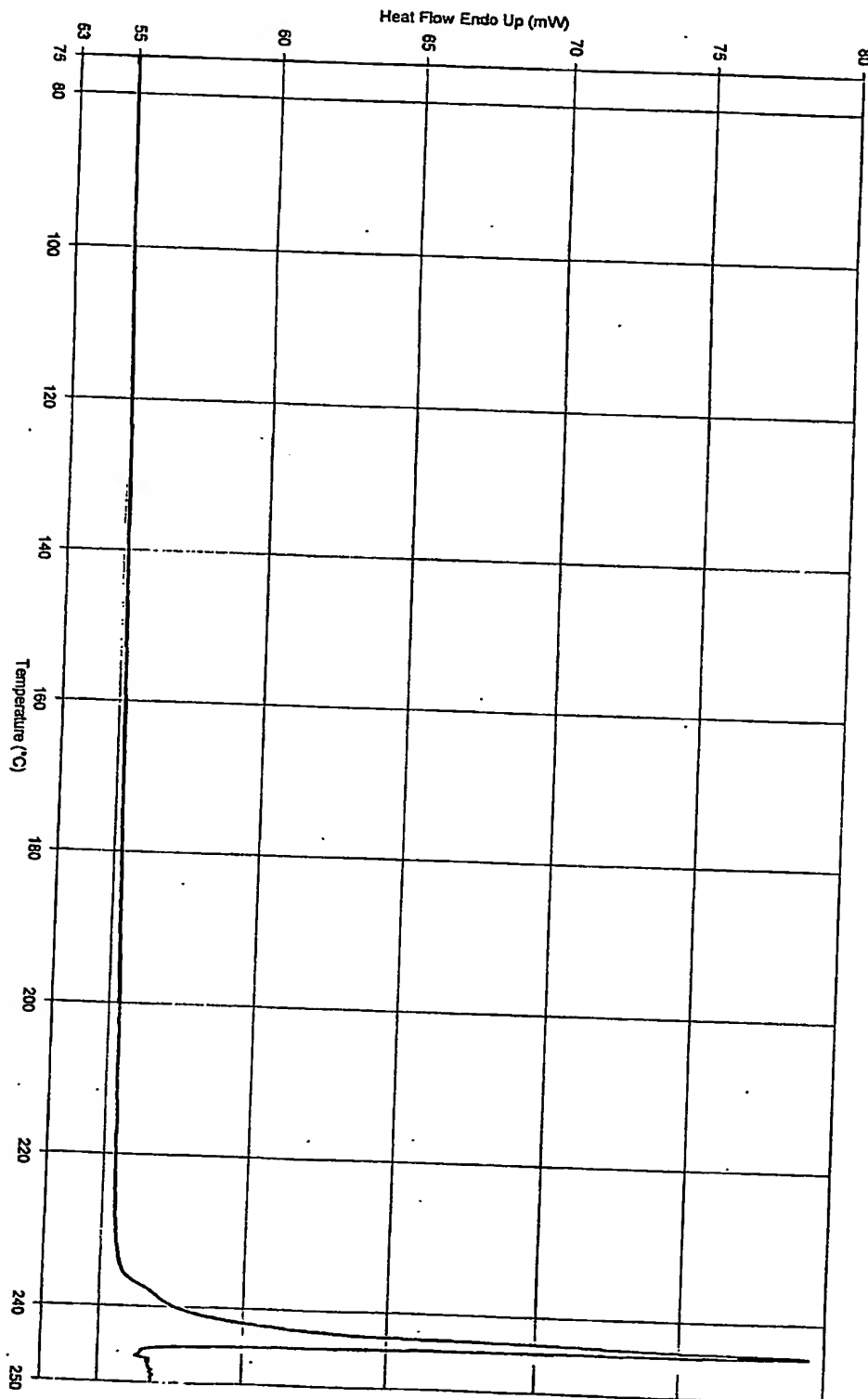
【図 1】



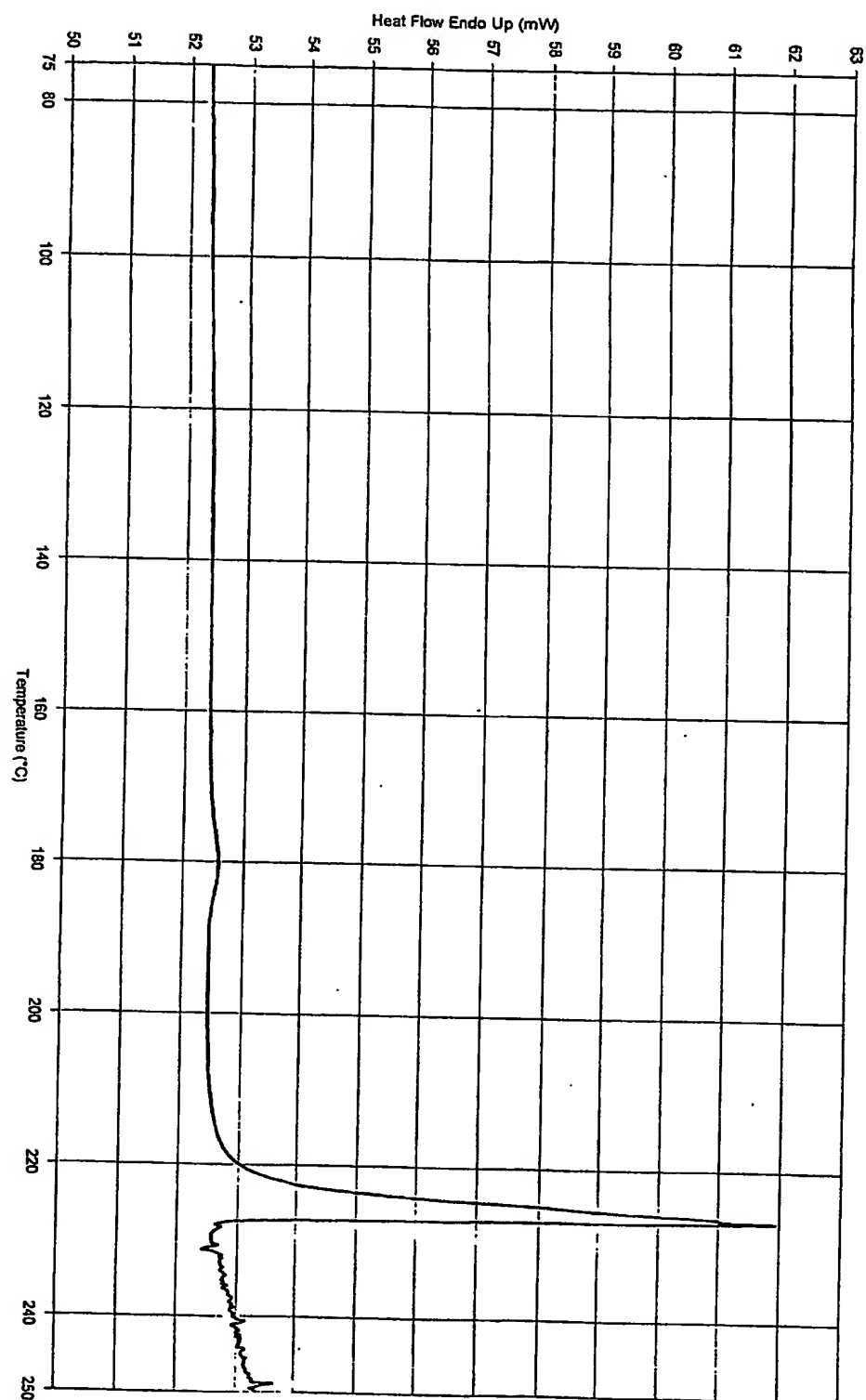
【図 2】



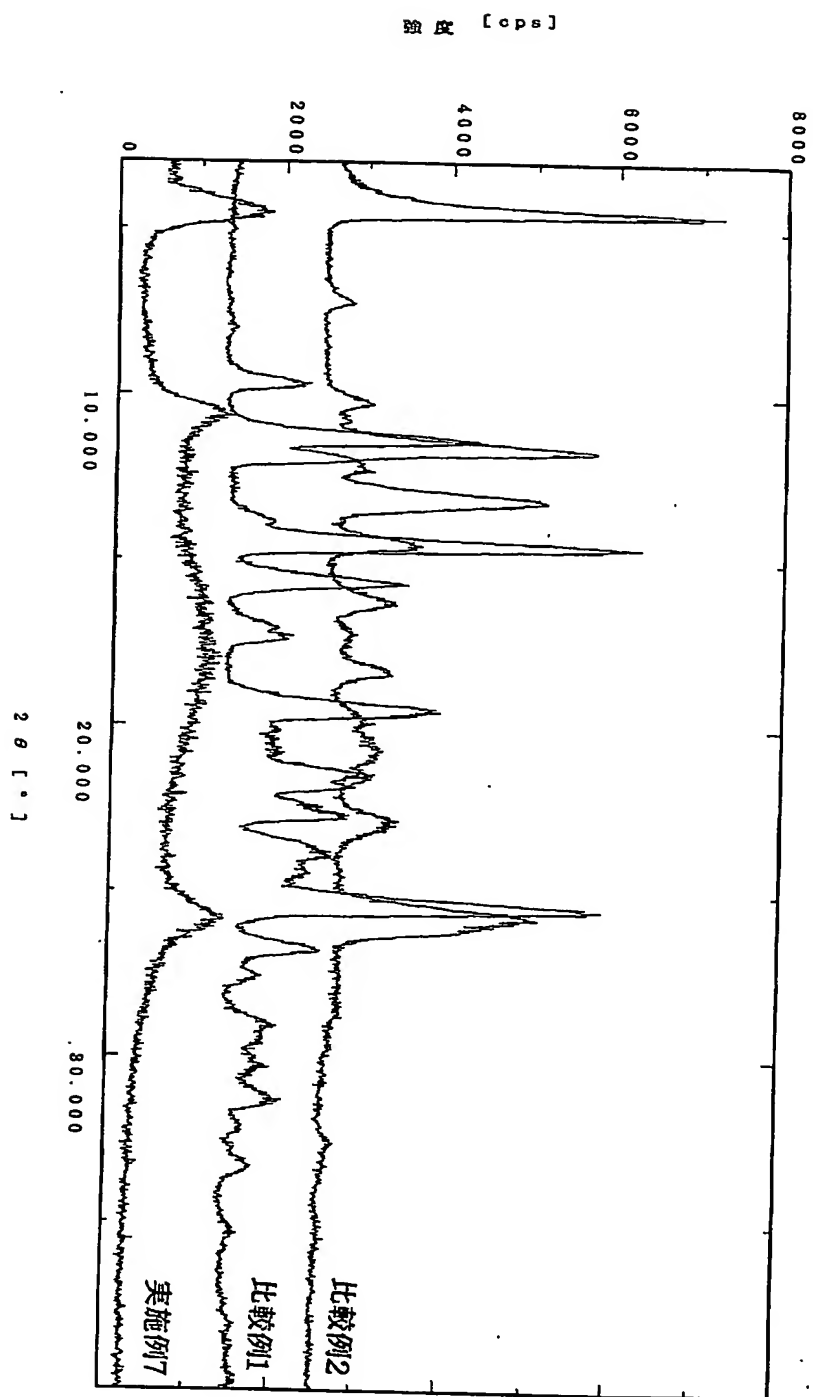
【図 3】



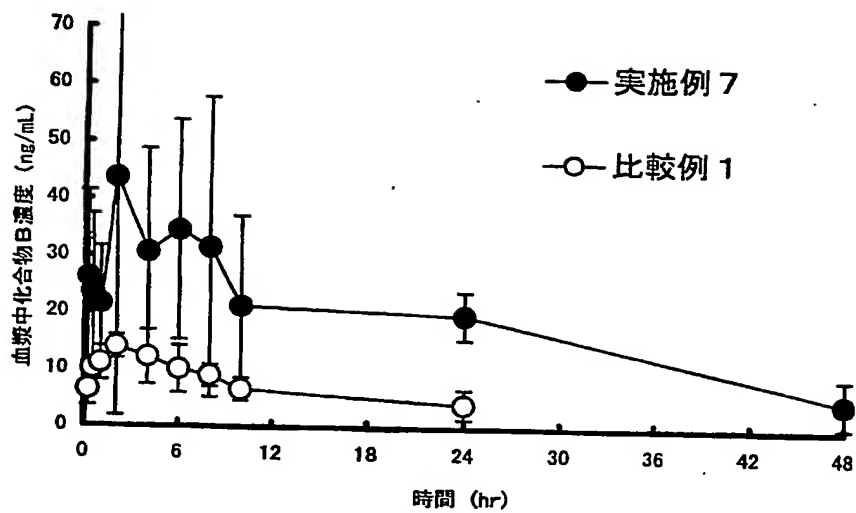
【図 4】



【図5】



【図 6】



**【書類名】 要約書****【要約】**

**【課題】** 難溶性化合物を、非晶質以外の溶解性および吸収性に優れた固体状態に変換することを目的とし、その組成とそれを得るための方法を確立することが本発明の課題である。

**【解決手段】** 本発明によれば、難溶性化合物および水溶性高分子化合物の水溶性有機溶媒溶液と、水溶性高分子化合物の水溶液とを混合することなどにより、難溶性化合物と水溶性高分子化合物からなる共沈物を得ることができる。本発明による共沈物は、非晶質ではないにもかかわらず結晶性の難溶性化合物に比べて高い溶解性および吸収性を示す新規な固体状態である。本発明による共沈物を配合した医薬組成物は、経口投与用の製剤として有用である。

**【選択図】** なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 7 5 6 4 6
受付番号	5 0 3 0 1 0 2 8 5 9 1
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 6 月 2 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 6月20日
-------	-------------

次頁無



特願 2 0 0 3 - 1 7 5 6 4 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 0 9 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名

明治製菓株式会社